

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-73579

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月17日

(51) IntCl.⁴
G 0 1 N 30/48

識別記号 庁内整理番号

F 1
G 0 1 N 30/48

技術表示箇所

L

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平8-248668

(22) 出願日 平成 8 年(1996) 8 月30日

(71) 出願人 390024442

株式会社ワイエムシイ

京都府京都市中京区烏丸通御池下る虎屋町
566番地 1

(72) 発明者 高橋 敏正

京都市南区久世中久世町 2-62

(72) 発明者 井上 喜晴

大阪市住之江区南港中 3-3-35-501

(72) 発明者 下村 泰志

京都市伏見区桃山町大島38-87

(72) 発明者 北川 恵司

京都府宇治市折居台 1-4-68

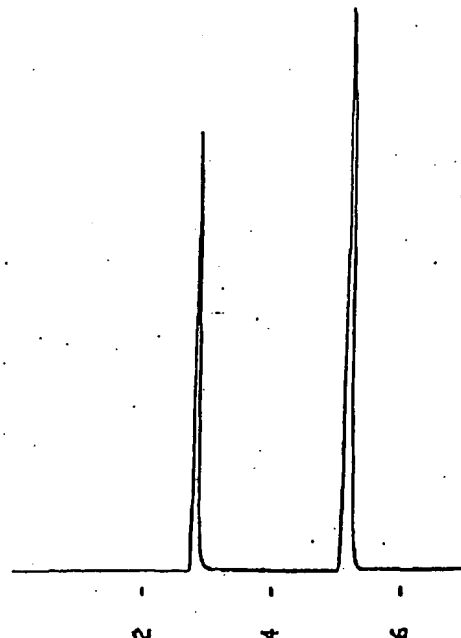
(74) 代理人 弁理士 神崎 彰夫

(54) 【発明の名称】 クロマトグラフィー用充填剤の製造法

(57) 【要約】

【課題】 化学修飾したシリカゲルの残存シラノール基を効果的に不活性化し、未反応シラノール基の減少によって定量的な分析に使用可能とする。

【解決手段】 不活性ガス雰囲気下の密閉容器中における 180~240℃の気相または液相で、少なくとも一部錯体化合物を形成する少なくとも 2 種の末端付加剤をシリカゲルと反応させ、該シリカゲルの残存シラノール基に不活性化基を化学結合する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 シリカゲルのシラノール基に化学修飾剤を化学結合させた後に、不活性ガス雰囲気下の密閉容器中における180～240℃の気相で、少なくとも一部錯体化合物を形成する少なくとも2種の末端付加剤をシリカゲルと反応させ、該シリカゲルの残存シラノール基に不活性化基を化学結合するクロマトグラフィー用充填剤の製造法。

【請求項2】 シリカゲルのシラノール基に化学修飾剤を化学結合させた後に、不活性ガス雰囲気下の密閉容器中における180～240℃の液相で、少なくとも一部錯体化合物を形成する少なくとも2種の末端付加剤をシリカゲルと反応させ、該シリカゲルの残存シラノール基に不活性化基を化学結合するクロマトグラフィー用充填剤の製造法。

【請求項3】 一方の末端付加剤は、シラザン化合物、ジシラザン化合物、シロキサン化合物、ポリシロキサジ化合物から少なくとも1種選択する請求項1または2記載の方法。

【請求項4】 他方の末端付加剤は、ハログノシラン化合物、アルキルカルボニルオキシシラン化合物、アルキルスルホニルオキシシラン化合物、アルキルボラン化合物、アルキル亜鉛化合物、アルキルアルミニウム化合物、アルキルチタン化合物、アルキルスズ化合物から少なくとも1種選択する請求項1または2記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、シリカゲルの残存シラノール基を効果的に不活性化するクロマトグラフィー用充填剤の製造法に関し、未反応シラノール基の減少によって定量的な分析に使用可能なクロマトグラフィー用充填剤を製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】既存の高速液体クロマトグラフィー用充填剤において、シリカゲルに各種の有機シラン化合物を化学結合した充填剤は最も汎用的であり、代表的な有機シラン化合物としてオクタデシルクロロシラン化合物、オクチルクロロシラン化合物、ブチルクロロシラン化合物、シアノプロピルクロロシラン化合物、フェニルクロロシラン化合物などが存在する。この中で、オクタデシルシリカゲル充填剤(ODS)が最も広範に使用されており、この充填剤は分析上で多くの利点がある反面、内包する問題点も決して少なくない。

【0003】 一般に、前記のような化学結合型シリカゲル充填剤は、基材であるシリカゲルの表面にかなりの未反応シラノール基が残存している。この未反応シラノール基は、極性物質特に塩基性物質と強く作用して該塩基性物質を吸着したり、ピークのテーリング現象を起こすことにより、クロマトグラムの忠実な再現性を得ることが困難であった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】このような残存シラノール基を不活性化する方法として、下記のような手段が存在する。

① 化学結合型シリカゲル充填剤を、トリメチルクロロシラン、ヘキサメチルジシラザンのようなトリメチルシリル化剤とともにトルエンなどの溶媒中で加熱還流する。

② 前記①の反応を高圧高温下で行う(Chromatography, Vol. 17, 39, 1996年)。

③ 化学結合型シリカゲル充填剤を、ヘキサメチルジシラザン、トリメチルメトキシシラン、ヘキサメチルシクロトリシロキサンのような単独のシリル化剤とともに気相中で250℃以上の温度で反応させる。

【0005】 これらの方法で処理された充填剤は、前記①および②については依然として未反応シラノール基が相当量残存する。また、前記③の方法では、不活性化がかなり改善される反面、既に化学結合された化学修飾基の熱脱離が発生するため、充填剤としての性質が変化するという根本的な欠陥がある。

【0006】 本発明者らは、化学結合型シリカゲル充填剤における前記の問題を種々検討するとともに数多くの実験を行った。その結果として、錯体化合物を形成する少なくとも2種の末端付加剤を化学結合型シリカゲルと反応させると、気相中または液相中にかかわらず、残存シラノール基が十分に不活性化された充填剤を合成できることを見い出した。

【0007】 本発明は、化学結合型シリカゲル充填剤における残存シラノール基に関する問題点を改善するために提案されたものであり、気相中または液相中において、該シリカゲルの残存シラノール基を効果的に不活性化できるクロマトグラフィー用充填剤の製造法を提供することを目的としている。本発明の他の目的は、未反応シラノール基の十分な減少によって定量分析に使用できるクロマトグラフィー用充填剤の製造法を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するために、本発明に係るクロマトグラフィー用充填剤の製造法では、まずシリカゲルのシラノール基に化学修飾剤を化学結合させる。その後、気相または液相において、少なくとも一部錯体化合物を形成する少なくとも2種の末端付加剤をシリカゲルと反応させる。この際に、気相の条件は不活性ガス雰囲気下の密閉容器中において180～240℃に加熱し、液相の条件は不活性ガス雰囲気下の密閉容器中において180～240℃に加熱する。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明方法で用いるシリカゲルは、特に制限しないけれども、通常、粒径1～1000μmで好ましくは3～100μm、細孔径10～500

0 Åで好ましくは50~2000 Å、比表面積1~1000 m²/gで好ましくは10~500 m²/gである。

【0010】 本発明方法では、化学修飾剤として公知の有機シラン化合物を使用できる。例えば、クロロシランまたはアルコキシシランにおいて、化学修飾基としてトリアコンチル基、エイコシル基、オクタデシル基、オクチル基、n-ブチル基などの炭素数1~30のアルキル基、フェニル基などの炭素数6~16のアリール基、または炭素数1~18のアルキル基における1または2以上のシアノ基、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、酸アミド基である。前記アルコキシシランのアルコキシ基として、メトキシ基、エトキシ基などが適している。また、前記の化学修飾基を2~8個有するシクロシロキサンおよびポリシロキサンも使用できる。

【0011】 つまり、この化学修飾剤は、モノクロロシラン化合物、ジクロロシラン化合物、トリクロロシラン化合物、モノアルコキシシラン化合物、ジアルコキシシラン化合物、トリアルコキシシラン化合物、シクロシロキサン化合物、ポリシロキサン化合物であり、この内から少なくとも1種選択すればよい。具体的な化学修飾剤として、ジメチルオクタデシルクロロシラン、ジメチルオクタデシルメトキシシラン、オクタデシルトリクロロシラン、オクタデシルトリメトキシシラン、ジメチルオクチルクロロシラン、オクチルトリクロロシラン、n-ブチルジメチルクロロシラン、ジ-n-ブチルジクロロシラン、n-ブチルトリクロロシラン、ジメチルフェニルクロロシラン、ジフェニルジクロロシラン、フェニルトリクロロシラン、3-シアノプロピルジメチルクロロシラン、3-シアノプロピルトリクロロシラン、ヘキサメチルシクロトリシロキサンなどが例示できる。

【0012】 シリカゲルと化学修飾剤の反応は、公知の方法と条件で行うことができ、一般的にはシリカゲルと化学修飾剤を溶媒中で反応させる。この溶媒として、トルエン、キシレンなどのように、化学修飾剤と反応せず且つ反応温度下で熱的に安定な溶媒を使用すればよい。反応温度は通常30~350℃で、反応時間は30分から24時間の範囲であり、反応環境はオープン式または窒素などの不活性ガス雰囲気下の密閉式であればよい。

【0013】 化学修飾シリカゲルと反応させる末端付加剤は、錯体化合物を形成する少なくとも2種の反応剤からなり、その一方の末端付加剤は、シラザン化合物、ジシラザン化合物、シロキサン化合物またはポリシロキサン化合物である。また、他方の末端付加剤は、ハロゲンシラン化合物、アルキルカルボニルオキシシラン化合物、アルキルスルホニルオキシシラン化合物、アルキルボラン化合物、アルキル亜鉛化合物、アルキルアルミニウム化合物、アルキルチタン化合物またはアルキルスズ化合物からなる。それぞれの末端付加剤は、1種または3種まで混合して使用してもよい。

【0014】 具体的には、一方の末端付加剤は、N-(トリメチルシリル) モルホリン、N-(トリメチルシリル) イミダゾール、ヘキサメチルジシラザン、トリメチルシリルアセトアミド、ペンタメチルジシロキサン、ヘキサメチルジシロキサンなどである。また、他方の末端付加剤は、トリメチルプロモシラン、トリメチルクロロシラン、トリメチルヨードシラン、トリメチルシリルアセテート、トリメチルシリルトリフルオロアセテート、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート、トリメチルシリルメタンスルホナート、トリエチルボラン、ジエチルメトキシボラン、ジメチル亜鉛、ジエチル亜鉛、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド、チタンn-ブトキシドまたはジ-n-ブチル-n-ブトキシスズなどである。

【0015】 残存シラノール基に不活性化基を化学結合する方法は、化学修飾シリカゲルと少なくとも2種の末端付加剤を密閉容器に入れ、窒素などの不活性ガス雰囲気下または減圧下で、180~240℃の温度、好ましくは200~230℃の温度で、気相において30分から48時間、好ましくは1時間から24時間反応させる。気相での反応は、好ましくは窒素、アルゴン、ヘリウムなどの不活性ガス雰囲気下で行われるが、不活性ガスで置換後に反応系内をアスピレータなどで吸引減圧した状態で行うことも可能である。

【0016】 この化学結合方法は、液相つまり溶媒中で行ってもよいが、不活性ガス雰囲気下の密閉容器中で反応させなければならない。この場合には、好適な溶媒として、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジフェニルエーテル、o-ジクロロベンゼンなどの置換芳香族化合物を用いればよい。

【0017】 本発明方法では、少なくとも2種の末端付加剤を混合し、その混合物の一部が錯体化合物を形成することにより、それぞれ単独の末端付加剤よりも未反応シラノール基のトリメチルシリル化をいっそう効果的に促進し、シリカゲルの残存シラノール基に不活性化基を化学結合する。この錯体化合物の形成は、気相中でも液相中でも可能であり、密閉容器中において比較的低温でシリカゲルの残存シラノール基を十分に不活性化できる。

【0018】 本発明方法は、反応温度が180~240℃という低い温度でも十分に不活性化を達成でき、このような低温反応であることにより、既に化学結合した化学修飾基の熱脱離が発生することが殆どない。したがって、単独の末端付加剤を添加するよりも、シリカゲルの残存シラノール基をより多く不活性化でき、充填剤としての性質が変化するという欠陥も発生しない。

【0019】 本発明方法の前段階として、シリカゲルへ化学修飾基を導入する製造例を開示する。

【0020】 製造例1

粒径5 μ m、細孔径120Åの多孔性シリカゲル50gを希塩酸水溶液中で加熱還流した後に吸引濾別し、濾取した固形物を順次水、メタノールによって吸引濾過して洗浄する。さらに吸引減圧によって溶媒を除去してから、110℃で5時間シリカゲル粒子を乾燥する。乾燥したシリカゲル粒子50gを1リットルフラスコに入れ、乾燥トルエン500ml、ジメチルオクタデシルクロロシラン46.9g(150mmol)、ピリジン15mlを加える。この混合物を攪拌しながら6時間加熱還流した後、室温まで冷却し、固形物を吸引濾別する。この固形物を順次トルエン、50%メタノール、メタノールによって吸引濾過して洗浄し、次に60℃で10時間減圧乾燥して、ジメチルオクタデシルシリル化したシリカゲル53gを得る。このシリカゲルの炭素含有率は、元素分析から16.3%であった。

【0021】製造例2

製造例1と同様に希塩酸処理したシリカゲル粒子50g

を1リットルガラス製オートクレーブに入れ、乾燥o-ジクロロベンゼン350ml、ジメチルオクタデシルクロロシラン46.9g(150mmol)、ピリジン15mlを加え、オートクレーブ内を窒素置換してから密閉する。この混合物を攪拌しながら180℃で8時間加熱した後、室温まで冷却し、固形物を吸引濾別する。この固形物を製造例1と同様に洗浄・減圧乾燥して、ジメチルオクタデシルシリル化したシリカゲル52gを得る。このシリカゲルの炭素含有率は、元素分析から16.5%であった。

【0022】製造例3～12

製造例1におけるジメチルオクタデシルクロロシランの代わりに、下記の表1に示す化学修飾剤150mmolを用い、製造例1と同様の操作を行ったところ、表1に示す化学修飾シリカゲルを得る。

【0023】

【表1】

製造例 番号	化 学 修 飾 剤	化学修飾したシリカゲル	
		収量 (g)	炭素含有率(%)
3	オクタデシルトリメトキシシラン	54	16.1
4	オクタデシルトリクロロシラン	52	16.2
5	ジメチルオクチルクロロシラン	51	10.5
6	オクチルトリクロロシラン	49	10.2
7	オクチルトリメトキシシラン	50	10.1
8	ジメチルブチルクロロシラン	51	8.3
9	ジブチルジクロロシラン	49	10.0
10	ジメチルフェニルクロロシラン	52	9.8
11	ジメチル3-シアノプロピルクロロシラン	49	7.8
12	ジフェニルクロロシラン	51	13.1

【0024】

【実施例】本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。各実施例において、化学修飾シリカゲルの残存シラノール基に不活性化基を化学結合する工程を開示する。

【0025】実施例1

製造例1で得たジメチルオクタデシルシリル化したシリカゲル10gと、ヘキサメチルジシロキサン1.62g(10mmol)と、トリメチルヨードシラン2.0g(10mmol)とをガラス製密閉容器(50cc)に入れ、該容器内を窒素置換した後に減圧して密閉する。この容器を恒温槽中で220℃、8時間加熱した後に放冷し、内容物をトルエン200ml中に懸濁させてから吸引濾過する。さらに順次トルエン、メタノール水(1:1)、メタノールで洗浄濾過してから吸引乾燥し、さらに60℃で10時間減圧乾燥することにより、

不活性化基を導入した充填剤(I)9.8gを得る。

【0026】実施例2

製造例2で得たジメチルオクタデシルシリル化したシリカゲル50gと、N-(トリメチルシリル)イミダゾール7.0g(50mmol)と、トリメチルクロロシラン5.4g(50mmol)とをガラス製密閉容器(300cc)に入れ、該容器内を窒素置換した後に減圧して密閉する。この容器を恒温槽中で230℃、8時間加熱した後に放冷し、内容物をトルエン500ml中に懸濁させてから吸引濾過する。さらに順次トルエン、メタノール水(1:1)、メタノールで洗浄濾過してから吸引乾燥し、さらに60℃で10時間減圧乾燥することにより、不活性化基を導入した充填剤(II)47.5gを得る。

【0027】実施例3

製造例1におけるジメチルオクタデシルクロロシランの

代わりにジメチルオクタデシルメトキシシランを用い、製造例1と同様の操作によってジメチルオクタデシルシリル化したシリカゲルを得る。このシリカゲル50gと、トリメチルシリルアセトアミド6.6g(50mmol)と、トリエチルボラン4.9g(50mmol)とをジフェニルエーテル250mlに加え、これをガラス製密閉容器(500cc)に入れ、該容器内を窒素置換した後に密閉する。この容器内を攪拌しながら、該容器を210℃で8時間加熱した後に放冷し、内容物を吸引濾過する。さらに順次トルエン、メタノール-水(1:1)、メタノールで洗浄濾過してから吸引乾燥し、さらに60℃で10時間減圧乾燥することにより、不活性化基を導入した充填剤(III)48.5gを得る。

【0028】実施例4~10

製造例1で得たジメチルオクタデシルシリル化したシリカゲル10gと、下記の表2に示す末端付加剤の混合物各10mmolとをガラス製密閉容器(50cc)に入れ、該容器内を窒素置換した後に減圧して密閉する。この容器を恒温槽中で表2に示すような温度と時間加熱した後に放冷し、内容物をトルエン200ml中に懸濁させてから吸引濾過する。さらに順次トルエン、メタノール-水(1:1)、メタノールで洗浄濾過してから吸引乾燥し、さらに60℃で10時間減圧乾燥することにより、不活性化基を導入した充填剤(IV~X)を得る。

【0029】

【表2】

実施例 番号	末端付加剤 (少なくとも2種の混合)	反応温度 反応時間	充填剤名 収量(g)
4	ヘキサメチルジシラザン	200℃	(IV)
	トリメチルプロモシラン	12hr	9.2g
(5)	N-(トリメチルシリル)モルホリン	210℃	(V)
	トリメチルシリルメタンスルホナート	8hr	9.0g
6	ヘキサメチルジシラザン	230℃	(VI)
	トリメチルシリルトリフルオロアセテート	8hr	9.2g
7	ヘキサメチルジシラザン	220℃	(VII)
	トリメチルクロロシラン	8hr	9.5g
8	ヘキサメチルジシラザン	195℃	(VIII)
	ジメチルプロモシラン	18hr	9.3g
	トリエチルボラン		
9	ヘキサメチルジシラザン	180℃	(IX)
	トリメチルプロモシラン	18hr	9.6g
10	ヘキサメチルジシラザン	240℃	(X)
	ジ-n-ブチル-n-ブトキシスズ	8hr	9.5g

【0030】実施例11~17

製造例1で得たジメチルオクタデシルシリル化したシリカゲル10gと、下記の表3に示す末端付加剤の混合物各10mmolとをガラス製密閉容器(50cc)に入れ、該容器内を窒素置換した後に密閉する。この容器を恒温槽中で表3に示すような温度と時間加熱した後に放冷し、内容物をトルエン200ml中に懸濁させてから

吸引濾過する。さらに順次トルエン、メタノール-水(1:1)、メタノールで洗浄濾過してから吸引乾燥し、さらに60℃で10時間減圧乾燥することにより、不活性化基を導入した充填剤(XI~XVII)を得る。

【0031】

【表3】

実施例 番号	末端付加剤 (少なくとも2種の混合)	反応温度 反応時間	充填剤名 収量(g)
11	ヘキサメチルジシロキサン トリメチルプロモシラン	210℃ 8hr	(XI) 9.0g
12	ヘキサメチルジシラザン ジエチルメトキシボラン	225℃ 8hr	(XII) 9.6g
13	ヘキサメチルジシラザン トリメチルクロロシラン	210℃ 8hr	(XIII) 9.2g
14	ヘキサメチルジシラザン トリメチルシリルトリフルオロアセテート	200℃ 9hr	(XIV) 9.5g
15	ヘキサメチルジシラザン トリメチルクロロシラン トリエチルボラン	195℃ 15hr	(XV) 9.0g
16	ヘキサメチルジシラザン ジ-n-ブチル-n-ブトキシスズ	230℃ 8hr	(XVI) 9.6g
17	N-(トリメチルシリル)イミダゾール トリメチルプロモシラン	210℃ 12hr	(XVII) 9.2g

【0032】実施例18～24

製造例1で得たジメチルオクタデシルシリル化したシリカゲル10gと、下記の表4に示す末端付加剤の混合物各10mmolと、表4に示す溶媒とをガラス製密閉容器(50cc)に入れ、該容器内を窒素置換した後に密閉する。この容器内を攪拌しながら、該容器を表4に示すような温度と時間加熱した後に放冷し、内容物を吸引濾

過する。さらに順次トルエン、メタノール-水(1:1)、メタノールで洗浄濾過してから吸引乾燥し、さらに60℃で10時間減圧乾燥することにより、不活性化基を導入した充填剤(XVIII～XXIV)を得る。

【0033】

【表4】

実施例 番号	末端付加剤 (少なくとも2種の混合)	溶媒	反応温度 反応時間	充填剤名 収量(g)
(18)	ヘキサメチルジシロキサン トリメチルプロモシラン トリエチルボラン	o-ジクロロ ベンゼン	210℃ 16hr	(XVIII) 9.0g
(19)	ヘキサメチルジシラザン トリメチルプロモシラン	"	220℃ 16hr	(XIX) 9.6g
20	ヘキサメチルジシラザン トリメチルクロロシラン	"	230℃ 10hr	(XX) 9.4g
(21)	ヘキサメチルジシラザン トリメチルシリルトリフル オロアセテート	"	215℃ 15hr	(XXI) 9.6g
(22)	ヘキサメチルジシラザン ジ-n-ブチル-n-ブト キシスズ	ジフェニルエ ーテル	240℃ 10hr	(XXII) 9.3g
23	ヘキサメチルジシラザン トリメチルクロロシラン ジエチルメトキシボラン	"	225℃ 8hr	(XXIII) 9.0g
24	トリメチルシリルアセトア ミド トリメチルプロモシラン	"	215℃ 15hr	(XXIV) 9.8g

【0034】試験例 炭素含有率の増減とピリジン-フェノール分析

実施例1～24で不活性化基を導入した充填剤の元素分析を行う。また、これらの充填剤によるピリジン-フェノール分析のクロマトグラムを得るため、各充填剤を内径4.6mm、長さ150mmのステンレススティール製カラムに充填し、移動相としてアセトニトリル/水（容積比30/70）、流速1ml/分、温度37℃、検出波長254nmでピリジンとフェノールの混合試料（各含有量は0.07μl/ml、0.8mg/ml）7μlを注入する。

【0035】 得たクロマトグラムを図1から図3に例

示する。図1は実施例1で得た充填剤、図2は実施例7で得た充填剤、図3は実施例16で得た充填剤によるクロマトグラムであり、他の充填剤についても実験する。得たクロマトグラムから、ピリジンとフェノールの分離度 R_s とピリジンのテーリングファクターを算出し、これらの結果を下記の表5にまとめる。

【0036】 ここにおいて、分離度 R_s とテーリングファクターの値は下記の数1および数2のように定義する。

【0037】

【数1】

$$t_1 \text{ (フェノール)} - t_2 \text{ (ピリジン)}$$

$$\text{分離度 } R_s = 1.18 \times$$

$$W_{h/2} \text{ (フェノール)} + W_{h/2} \text{ (ピリジン)}$$

式中、 t_R は各化合物の保持時間（分）、 $W_{h/2}$ は各化合物のピーク基線からピーク高さの1/2の高さにおけるピーク幅を示す。

【0038】

【数2】

$$\text{テーリングファクター} = \frac{W_{h/20}}{2a}$$

式中、 $W_{h/20}$ はピーク基線からピーク高さの1/20の

高さにおけるピーク幅、 a は $W_{h/20}$ の中でピーク頂点からの垂線と $W_{h/20}$ の支点とピークの立ち上がり点との距離を示す。

【0039】

【表5】

充填剤 番号	元 素 分 析		ビリジーンフェノール分析	
	炭素含有量(%)	その増減(%)	分離度 R_s	テーリングファクター
I	16.4	+0.6	15.7	× 1.27
II	16.5	0	15.9	× 1.24
III	16.4	+0.6	16.7	1.18
IV	16.5	+1.2	17.0	1.10
V	16.3	0	17.2	1.11
VI	16.1	× -1.2	15.6	× 1.25
VII	16.5	+1.2	16.9	○ 1.09
VIII	16.3	0	17.0	7 0.93
IX	16.5	+1.2	16.6	1.15
X	15.9	× -2.5	15.4	× 1.29
XI	16.4	+0.6	17.2	1.10
XII	16.8	+3.1	16.8	1.15
XIII	16.6	+1.8	17.1	○ 1.08
XIV	16.4	+0.6	17.2	○ 1.08
XV	16.2	× -0.6	15.7	× 1.28
XVI	16.1	× -1.2	15.3	× 1.32
XVII	16.3	0	16.5	1.20
XVIII	16.6	+1.8	17.2	1.11
XIX	16.4	+0.6	17.3	1.07
XX	16.7	+2.5	16.2	1.19
XXI	16.6	+1.8	17.1	○ 1.05
XXII	16.5	+1.2	17.3	○ 1.03
XXIII	16.7	+2.5	16.1	△ 1.20
XXIV	16.6	+1.8	16.8	1.13

【0040】 表5の元素分析の結果を検討すると、充填剤VI、X、XV、XVIだけに炭素含有量の減少が見られ、それ以外の充填剤では炭素含有量が減少していない。この結果、化学修飾基（この試験はジメチルオクタデシル基）の熱脱離が少ないことが認められ、本発明方法が末端基の不活性化法として特に優れていることが判明する。

【0041】 また、ビリジーンフェノール分析の結果から、ビリジン/フェノールの分離度 R_s 値は15.3～17.3であり、市販の同タイプのカラムの R_s 値8～14に比べて、表5における充填剤のシラノール基はほぼ完全に不活性化されていると判定できる。この理由は、残存シラノール基が少ないほど塩基性物質ビリジンの保持時間が短くなり、フェノールとの分離度 R_s が大きくなるためである。さらに、この理由は、ビリジンのテーリングファクターの値からも肯定できる。表5における充填剤において、ビリジンのテーリングファクター

値は0.93～1.32であり、市販の同タイプのカラムでは1.5以上が普通であるのに比べて不活性化が進んでいることが判る。

【0042】実施例25～34

製造例3～12で得た化学修飾化したシリカゲル各10gと、下記の表6に示す末端付加剤の混合物各10mmolとをガラス製密閉容器に入れ、該容器内を窒素置換した後に減圧して密閉する。この容器を恒温槽中で表6に示すような温度と時間加熱した後に放冷し、内容物をトルエン200ml中に懸濁させてから吸引濾過する。さらに順次トルエン、メタノール-水、メタノールで洗浄濾過してから吸引乾燥し、さらに60℃で10時間減圧乾燥することにより、不活性化基を導入した充填剤（XV～XXXIV）を得る。

【0043】

【表6】

実施例 番号	化学修飾した シリカゲル	末端付加剤 (少なくとも2種の混合)	反応温度 反応時間	充填剤名 収量(g)
25	製造例3	ヘキサメチルジシロキサン	220℃	(XXV)
26	製造例4	トリメチルヨードシラン	8hr	9.5g
		N-(トリメチルシリル)	220℃	(XXVI)
		イミダゾール	10hr	9.7g
27	製造例5	トリメチルクロロシラン		
		ヘキサメチルジシラザン	200℃	(XXVII)
		トリメチルクロロシラン	12hr	9.1g
28	製造例6	ヘキサメチルジシラザン	220℃	(XXVIII)
		トリメチルシリルトリフル	10hr	9.4g
		オロアセテート		
29	製造例7	ヘキサメチルジシラザン	210℃	(XXIX)
		トリメチルプロモシラン	12hr	9.3g
30	製造例8	ヘキサメチルジシラザン	210℃	(XXX)
		トリメチルクロロシラン	10hr	9.4g
31	製造例9	ヘキサメチルジシロキサン	210℃	(XXXI)
		トリメチルプロモシラン	14hr	9.2g
32	製造例10	ヘキサメチルジシラザン	205℃	(XXXII)
		トリメチルシリルトリフ	10hr	9.5g
		ルオロアセテート		
33	製造例11	ヘキサメチルジシラザン	210℃	(XXXIII)
		トリメチルクロロシラン	12hr	9.1g
34	製造例12	ヘキサメチルジシロキサン	215℃	(XXXIV)
		トリメチルプロモシラン	10hr	9.3g

【0044】

【発明の効果】本発明方法では、少なくとも2種の末端付加剤を混合し、その混合物の一部が錯体化合物を形成することによって未反応シラノール基の不活性化をいっそう促進する。本発明方法は、反応温度が180～240℃という低い温度でも効果的な不活性化を達成することにより、既に化学結合した化学修飾基の熱脱離が発生しない。したがって、本発明を使用すると、残存シラノール基の不活性化の際に、従来のように充填剤としての性質が変化するという欠陥が発生せず、気相中または液相中にかかわらず、残存シラノール基が十分に不活性化された充填剤を合成できる。

【0045】 本発明方法で製造したシリカゲル充填剤

は、基材であるシリカゲルの表面における未反応シラノール基が殆ど消滅し、未反応シラノール基による塩基性物質の吸着やピークのテーリング現象を起こすことが解消する。このシリカゲル充填剤は、従来の化学結合型充填剤における分析上の利点を保持しているうえに、クロマトグラムの忠実な再現性を得ることが可能である。

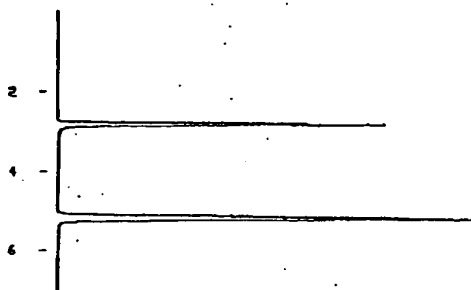
【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1で得た充填剤によるピリジニーフェノール分析のクロマトグラムである。

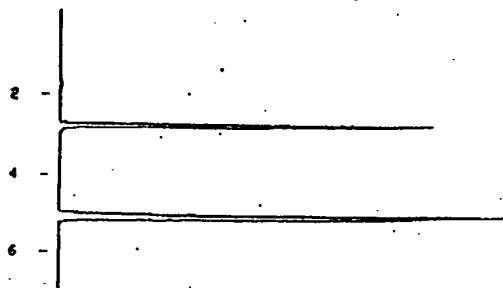
【図2】 実施例7で得た充填剤によるピリジニーフェノール分析のクロマトグラムである。

【図3】 実施例16で得た充填剤によるピリジニーフェノール分析のクロマトグラムである。

【図1】



【図2】



【図3】

